МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Цибор® 3500

Регистрационный номер:
Торговое наименование: Цибор® 3500
Международное непатентованное наименование: бемипарин натрия
Лекарственная форма: раствор для инъекций

Состав
В одном шприце содержится:
действующее вещество: бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) – 3500 МЕ антифактора-Ха;
вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антикоагулянтное средство прямого действия.
Код АТХ: B01AB12

Фармакологические свойства
Бемипарин натрия (низкомолекулярного гепарина натриевая соль) – действующее вещество препарата Цибор® 3500 – получают путем деполимеризации гепарина натрия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее:
- средний молекулярный вес (СМВ) – приблизительно 3600 дальтон;
- низкомолекулярной фракции (менее 2000 дальтон) – менее 35 %;
- фракции с молекулярной массой (2000-6000 дальтон) – 50 - 75 %;
- высокомолекулярной фракции (не менее 6000 дальтон) – менее 15 %;

Антифактор-Ха активность бемипарина натрия составляет 80-120 анти-Ха МЕ/мг, а антифактор-IIа активность составляет 5-20 анти-IIа МЕ/мг в пересчете на сухое вещество. Соотношение активностей «анти-Ха/анти-IIа» приблизительно равно 8.
Фармакодинамика
Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIа).
Фармакокинетика
Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка.
Абсорбция: после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2-3 ч с пиками активности порядка 0,34 ± 0,08 и 0,45 ± 0,07 МЕ антифактор-Ха/мл, соответственно. Антифактор-IIа активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10000 и 12500 МЕ – достигается через 3-4 ч с пиками активности порядка 0,54 ± 0,06, 1,22 ± 0,27, 1,42 ± 0,19

105785

и 2,03 ± 0,25 МЕ антифактор-Ха/ мл, соответственно. Антифактор -IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10000 и 12500 МЕ.

Элиминация: при введении бемипарина натрия в дозе 2500-12500 МЕ период полувыведения составляет около 5-6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки.

В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы крови, его метаболизм и выведение у человека не имеется.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Результаты фармакокинетического анализа клинического исследования, проведенного на здоровых добровольцах: молодых и пожилых с нормальной функцией почек, не показали существенных различий в фармакокинетическом профиле бемипарина натрия.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетики бемипарина натрия при введении нескольких профилактических доз (3500 МЕ каждые 24 ч) молодым, пожилым и лицам с различной степенью нарушений функции почек: легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) степенью тяжести почечной недостаточности, была выявлена корреляция между клиренсом креатинина и большинством фармакокинетических параметров анти-Ха активности. Кроме того, показано, что экспозиция бемипарина натрия (на основе AUC - площади под фармакокинетической кривой анти-Ха активности) была значительно выше в группе добровольцев с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) по сравнению с остальными группами добровольцев. Для оценки фармакокинетического профиля бемипарина натрия было проведено фармакокинетическое моделирование после введения десяти последовательных ежедневных доз. Средняя максимальная анти-Ха активность (Amax), смоделированная после десяти профилактических доз (3500 МЕ каждые 24 ч) во всех группах составила между 0,35 и 0,60 МЕ анти-Ха/мл.

В группе добровольцев с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/ мин) у одного добровольца было выявлено значение Amax = 0,81 МЕ анти-Ха/мл после введения десятой дозы. При моделировании снижения дозы до 2500 МЕ каждые 24 ч, модель прогнозировала значения Amax ниже, чем 0,60 МЕ анти-Ха/мл (среднее значение Amax=0,42 МЕ анти-Ха/мл) для всех добровольцев с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам с высокой степенью риска (например, ортопедическая или полостная операция при онкологии);
- профилактика венозой тромбоэмболии у пациентов с высокой степенью риска развития венозной тромбоэмболии без хирургического вмешательства;
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к бемипарину натрия, гепарину или к веществам свиного происхождения, или к любому из вспомогательных веществ;

105785

- наличие в анамнезе иммунологически опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) или подозрение на нее;
- активные кровотечения или повышенный риск кровотечения из-за нарушений гемостаза;
- тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- травмы или оперативные вмешательства на центральной нервной системе, органах зрения или слуха в течение последних двух месяцев;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в рамках индуцированной гепарином тромбоцитопении;
- острый бактериальный эндокардит и затяжной эндокардит;
- органические нарушения с повышенным риском кровотечений (активная пептическая язва, геморрагический инсульт, церебральная аневризма или церебральная неоплазия);
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

- Печеночная недостаточность;
- пациенты с почечной недостаточностью (см. разделы *«Фармакокинетика», «Фармакодинамика»*);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- мочекаменная болезнь;
- заболевания радужной оболочки и сетчатки;
- при проведении спинномозговой или эпидуральной анестезии и/или люмбальной пункции;
- тромбоцитопения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Исследования на животных не выявили тератогенного воздействия на плод, связанного с применением бемипарина натрия, включая внешние нарушения строения, повреждение скелета или внутренних органов. Однако беременным женщинам препарат необходимо назначать с осторожностью.

Неизвестно, проникает ли бемипарин натрия через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Цибор® 3500 в период лактации, грудное вскармливание на период применения препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам с высокой степенью риска (например, ортопедическая или полостная операция при онкологии)

Препарат предназначен для подкожного введения.

В день проведения хирургического вмешательства необходимо за 2 ч до или через 6 ч после ввести подкожно 3500 МЕ анти-Ха. В последующие дни вводить по 3500 МЕ анти-Ха подкожно каждые 24 ч.

Профилактическое лечение должно осуществляться по назначению врача в течение всего периода риска или до полной мобилизации пациента. Как правило, продолжительность профилактического лечения составляет, по меньшей мере, 7-10 дней после хирургического вмешательства или до тех пор, пока не снизится риск тромбоэмболии.

У пациентов, подвергавшихся ортопедическим хирургическим вмешательствам, профилактическое лечение должно быть продлено до 35 суток. У онкологических

105785

пациентов, подвергавшихся полостной операции в области брюшной полости или органов таза, профилактическое лечение должно быть продлено до 28 суток, если у пациентов отмечается высокий риск развития венозной тромбоэмболии и низкий риск развития кровотечений.

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов с высоким риском развития венозной тромбоэмболии без хирургического вмешательства (например, пациенты с острыми стадиями заболеваний)
Препарат предназначен для подкожного введения.
Рекомендованная суточная доза бемипарина натрия составляет 3500 МЕ для подкожного введения. Профилактическое лечение должно быть продолжено по назначению врача в течение всего периода риска или до полной мобилизации пациента.

Вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска
Пациентам, получающим лечение антикоагулянтами по поводу тромбоза глубоких вен с сопутствующей легочной эмболией или без нее, можно назначать бемипарин натрия в фиксированной суточной дозе 3500 МЕ (на период не более 3 месяцев), в качестве терапевтической альтернативы приему оральных антикоагулянтов или в случае, если их прием противопоказан.

Профилактика свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа
У пациентов, находящихся на повторных сеансах гемодиализа, длящихся не более 4 ч, при условии отсутствия риска кровотечений, профилактика свертывания крови в экстракорпоральном контуре во время гемодиализа достигается путем однократного болюсного введения препарата во внутриартериальный катетер в начале сеанса диализа. Для пациентов с массой тела менее 60 кг доза составляет 2500 МЕ, для пациентов с массой тела более 60 кг – 3500 МЕ.

Особые группы пациентов
У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется, тем не менее они должны находиться под тщательным наблюдением врача.
При тяжелой степени тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) фармакокинетика бемипарина натрия может изменяться. Врач должен оценивать риск антикоагуляционной терапии для этой группы пациентов, основываясь на индивидуальном риске тромбоз/кровотечение. В отдельных случаях может возникнуть необходимость в коррекции дозы. На основе ограниченных фармакокинетических данных может быть рекомендовано снижение суточной дозы до 2500 МЕ (анти-Ха) подкожно. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг и определение пиковых уровней анти-Ха активности примерно через 4 ч после введения дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью
Данных, позволяющих дать рекомендации по коррекции доз бемипарина натрия для пациентов с нарушением функции печени, не имеется.

105785

Способ применения (техника проведения подкожной инъекции)
Шприцы готовы для непосредственного применения и не требуют стерилизации. Препарат вводят в подкожно-жировой слой переднебоковой области живота или заднебоковой области поясницы (талии), попеременно с правой и с левой стороны. Иглу вводят на всю глубину перпендикулярно (вертикально), а не под углом, в складку кожи, формируемую большим и указательным пальцами. Складку кожи не расправляют, удерживая ее до завершения инъекции. Место инъекции не растирать!

Побочное действие
Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом является гематома и/или экхимоз в месте инъекции (приблизительно у 15 % пациентов).
Долгосрочная терапия гепарином может приводить к развитию остеопороза.
Частота побочных эффектов при назначении бемипарина натрия соответствует таковой, сообщаемой для других низкомолекулярных гепаринов.
Возможные побочные эффекты при применении препарата приведены ниже в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения по нисходящей частоте возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100,<1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000,<1/1000), частота не установлена (по имеющимся данным невозможна оценка частоты возникновения).
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы
Часто: кровотечение (в области кожи, слизистых оболочек, ран, желудочно-кишечного тракта, мочеполового тракта);
Нечасто: легкая преходящая гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ I типа) (см. раздел «*Особые указания*»);
Редко: тяжелая гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ II типа) (см. раздел «*Особые указания*»).
Нарушения со стороны иммунной системы
Нечасто: кожные аллергические реакции (крапивница, кожный зуд);
Редко: анафилактические реакции (тошнота, рвота, лихорадка, одышка, бронхоспазм, отек гортани, артериальная гипотензия, крапивница, кожный зуд).
Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Частота не установлена: гиперкалиемия (см. раздел «*Особые указания*»).
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
Часто: небольшое преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ, АЛТ) и гамма-ГТ.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Редко: некроз кожи в месте инъекции (см. раздел «*Особые указания*»).
Общие расстройства и нарушения в месте введения
Очень часто: экхимоз в месте инъекции, гематома и боль в месте инъекции;
Редко: эпидуральная и спинномозговая гематомы после эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции, которые вызывали развитие неврологических нарушений различной степени тяжести, включая длительный или устойчивый паралич (см. раздел «*Особые указания*»).

Передозировка
Главным симптомом передозировки является кровотечение. В случае возникновения кровотечения решение об отмене терапии бемипарином натрия должно приниматься в зависимости от его тяжести и риска тромбоза.
Лечение. Незначительные кровотечения редко требуют специального лечения, массивные (с угрозой тромбообразования) – могут потребовать назначения протамина сульфата (протамина сульфат приводит к частичному снижению антифактора-Ха активности

105785

бемипарина натрия в течение 2 ч после внутривенного введения в дозе 1,4 мг/100 МЕ антифактора-Ха).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Бемипарин натрия нельзя смешивать с другими препаратами для парентерального введения.

Не рекомендуется одновременное применение бемипарина натрия с антагонистами витамина К и другими антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой и другими салицилатами и нестероидными противовоспалительными препаратами, тиклопидином, клопидогрелом и другими ингибиторами агрегации тромбоцитов, системными глюкокортикостероидами и декстраном в связи с потенцированием фармакологического действия бемипарина натрия и повышением риска возникновения кровотечений. В случае неизбежности соответствующей комбинированной терапии бемипарин натрия следует применять под тщательным клиническим и лабораторным контролем.

Одновременное применение лекарственных препаратов, повышающих концентрацию калия в сыворотке, также необходимо осуществлять только под тщательным медицинским контролем.

Применение бемипарина натрия, как и других препаратов гепарина, одновременно с нитроглицерином для внутривенного введения приводит к снижению эффективности антикоагулянта.

Особые указания

Бемипарин натрия нельзя вводить внутримышечно.

Во избежание риска развития гематом в период терапии препаратом Цибор® 3500 не следует использовать внутримышечный путь введения для других лекарственных препаратов.

Различные низкомолекулярные гепарины не всегда обладают эквивалентной активностью, поэтому для каждого препарата данного класса необходимо соблюдение специфического режима дозирования и способа применения.

У пациентов с тяжелой степенью тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) возможно изменение фармакокинетики бемипарина натрия в дозе 3500 МЕ, в связи с чем, для этой группы пациентов рекомендован тщательный мониторинг, а также проведение индивидуальной оценки риска кровотечение/тромботические осложнения до начала лечения. У пациентов с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) или умеренной (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) степенью тяжести почечной недостаточности коррекции дозы не требуется, при этом следует соблюдать осторожность.

Опыт применения препарата Цибор® 3500 у детей в возрасте до 18 лет отсутствует.

Бемипарин натрия, как и другие низкомолекулярные гепарины, может подавлять надпочечниковую секрецию альдостерона, что может приводить к гиперкалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, предшествующим метаболическим ацидозом, повышенной концентрацией калия в плазме или у пациентов, принимающих калийсберегающие препараты. Риск развития гиперкалиемии повышается пропорционально в соответствии с длительностью терапии, но такая гиперкалиемия, как правило, обратима. У пациентов группы риска перед началом терапии препаратом Цибор® 3500 необходимо определять электролиты плазмы и регулярно контролировать соответствующие показатели в процессе лечения, в особенности, если продолжительность терапии препаратом превышает семь дней.

В редких случаях в начале терапии гепарином наблюдается легкая преходящая гепарин-индуцированная тромбоцитопения I типа (ГИТ I тип) (количество тромбоцитов – 100000-150000/мм^3), связанная с временной активацией тромбоцитов. Как правило, такое

105785

состояние не вызывает осложнений и не требует прекращения терапии препаратом Цибор® 3500.

В редких случаях наблюдается развитие тяжелой, опосредованной антителами гепарин-индуцированной тромбоцитопении второго типа (ГИТ II типа) с количеством тромбоцитов ниже 100000/мм^3. Такая реакция обычно возникает между 5 и 21-м днями терапии. У пациентов с ГИТ в анамнезе это осложнение может развиться в более ранние сроки.

Рекомендуется проводить подсчет тромбоцитов перед началом терапии препаратом Цибор® 3500, в первый день терапии, далее – регулярно с 3-4-дневными интервалами и по окончании терапии препаратом. В случае значительного снижения числа тромбоцитов (от 30 до 50 %), сочетающегося с положительными или неизвестными результатами исследований *in vitro* на наличие антитромбоцитарных антител в присутствии бемипарина натрия или других низкомолекулярных гепаринов и/или гепаринов, необходимо немедленно прекратить терапию препаратом Цибор® 3500 и назначить альтернативное лечение.

Как и при назначении других гепаринов, при применении бемипарин натрия наблюдались случаи некроза кожи, иногда с предшествующей геморрагической сыпью или болезненными эритематозными пятнами (см. раздел «*Побочное действие*»). В таких случаях терапию препаратом Цибор® 3500 следует немедленно прекратить.

Профилактическое применение гепарина в сочетании с проведением эпидуральной или спинномозговой анестезии или люмбальной пункции в редких случаях может приводить к развитию эпидуральной или спинномозговой гематомы, вследствие чего может развиться длительный или устойчивый паралич (см. раздел «*Побочное действие*»). Риск повышается при использовании эпидурального или спинномозгового катетера для проведения анестезии, при сопутствующем применении препаратов, влияющих на свертываемость крови, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы агрегации тромбоцитов или антикоагулянты (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами*»), а также при травматической или повторной пункции.

При принятии решения об интервале времени между последним введением гепарина в профилактической дозе и введением либо удалением эпидурального или спинномозгового катетера необходимо учитывать характеристику препарата и профиль пациента. После удаления катетера следующую дозу бемипарина натрия можно вводить не ранее, чем через 4 ч и только после завершения хирургической процедуры.

При принятии решения о назначении терапии антикоагулянтами в контексте проведения эпидуральной или спинномозговой анестезии необходимо соблюдать исключительную осторожность, включая частый контроль с целью обнаружения признаков и симптомов неврологических нарушений, таких как боль в спине, нарушение чувствительности и моторики (онемение и слабость нижних конечностей), а также дисфункции кишечника и мочевого пузыря. Средний медицинский персонал должен быть обучен выявлению данных признаков и симптомов. Пациенты должны быть проинструктированы на предмет необходимости немедленного информирования медсестер или врачей при возникновении указанных симптомов.

При подозрении на наличие эпидуральной или спинномозговой гематомы необходимо проведение терапевтических мероприятий, вплоть до декомпрессии спинного мозга; рекомендуется проведение срочной диагностики.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

105785

Форма выпуска
Раствор для инъекций, 3500 МЕ.
По 0,2 мл препарата в шприце из боросиликатного стекла (тип I, Евр. Ф.) с номинальной вместимостью 0,5 мл.
По 2 шприца в контурной ячейковой упаковке (блистер). По 1, 5, 15 или 50 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С. Не замораживать!
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
«РОВИ Контракт Мэнюфекчеринг С.Л.», Испания
ул. Хулиан Камарильо, 35
28037 Мадрид, Испания

Организация, принимающая претензии от потребителей:
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия
123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б.
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Руководитель отдела регистрации и претензий Харченко Н.Б.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГБУ НЦЭСМП

105785